

COVID-19 y respuesta inmunitaria

Ángel Corbí

Prof. Investigación del CSIC en el CIB Margarita Salas
Coordinador del subgrupo de “Respuesta inmune”, dentro del grupo de trabajo de “Enfermedad” de la PTI Salud Global



La epidemia de SARS-CoV-2 ha obligado a la sociedad a adaptarse rápidamente a la nueva situación socio-sanitaria. Una de las acciones emprendidas por el CSIC para responder a este reto ha sido la puesta en marcha de la Plataforma Temática Interdisciplinar (PTI) Salud Global, que pretende movilizar a grupos de investigación del

CSIC para abordar el problema de la COVID-19 desde el punto de vista de la prevención, contención, tratamiento y divulgación. Dentro de la estructura de la PTI Salud Global, [el grupo temático de ENFERMEDAD](#), coordinado por Antonio Alcamí e Iñaki Comas, aborda aspectos directamente relacionados con el patógeno (estructura y genética del virus) y la respuesta frente a él (severidad de la infección y respuesta inmunitaria), mediante la promoción y coordinación de proyectos propuestos por investigadores del CSIC y centrados en estos aspectos concretos.

Siendo la COVID-19 una enfermedad infecciosa en origen, la respuesta inmunitaria e inflamatoria frente a SARS-CoV-2 son aspectos de gran relevancia científica e interés social, puesto que su estudio debería conducir al conocimiento de los mecanismos subyacentes a la patología, y a la identificación de puntos de intervención terapéuticos y de prevención. En los pocos meses transcurridos desde el inicio de la epidemia se han publicado numerosos artículos y comentarios sobre cómo el sistema inmunitario (SI), y especialmente las células del SI innato (macrófagos, neutrófilos), actúan en las fases iniciales de la infección, y son críticas en la respuesta inflamatoria pulmonar y en el desarrollo de la “respuesta hiperinflamatoria” y profibrótica que desencadena disfunciones sistémicas patológicas (daño hepático, lesión renal, insuficiencia cardíaca) en los pacientes con peor evolución. De hecho, estudios muy recientes han revelado la identidad de los macrófagos pulmonares responsables de la respuesta fibrótica, y se han identificado biomarcadores de severidad ligados a la activación de macrófagos y al proceso de coagulación. Lamentable-

mente, y aparte de estos avances significativos, aún nos encontramos en una fase de confusión sobre aspectos esenciales de la patología y de su tratamiento, confusión que deriva de la difusión de datos no suficientemente contrastados y el insuficiente rigor de algunas contribuciones científicas y ensayos clínicos que ya se han hecho públicos (“Infodemia”).

Con relación a la respuesta inflamatoria frente a SARS-CoV-2, el control de la “respuesta hiperinflamatoria” y profibrótica que tiene lugar en los pacientes con peor evolución es el objetivo final de muchas estrategias terapéuticas y ensayos clínicos en marcha. Los anticuerpos anti-interleuquina-6(IL-6)/IL-6R, empleados en el tratamiento de enfermedades reumáticas, parecen ser efectivos para llevar a cabo dicho control, ejemplificando como los conocimientos generados en una especialidad concreta pueden acabar siendo útiles en patologías aparentemente no relacionadas. Este hecho también debe ser considerado a la hora de definir líneas prioritarias de investigación en cualquier ámbito, por cuanto las respuestas a problemas clínicos y sociales pueden proceder (y, de hecho, proceden en muchos casos) de áreas y líneas de investigación aparentemente no relacionadas. Quién nos iba a decir que la determinación de altos niveles de interferón en los murciélagos (“¿Para que sirve medir IFN en murciélagos?”) nos ayudaría a explicar la severidad de las infecciones con virus procedentes de estos animales...

Respecto a la respuesta inmunitaria, los estudios sobre los mecanismos de generación de la respuesta frente a SARS-CoV-2 son esenciales para desarrollar y optimizar vacunas que sean efectivas frente a la COVID-19. En estos momentos, y de acuerdo con documentos de la OMS, aún no existe evidencia de que se genere inmunidad protectora a largo plazo frente a SARS-CoV-2, y este aspecto debe ser resuelto a la mayor brevedad para ayudar al desarrollo y generación de vacunas efectivas. Reconociendo la urgencia de este aspecto, la PTI Salud Global ya está financiando a grupos que están directamente implicados en el tema.

Ahora mismo es imperiosa la necesidad de apoyar decididamente a los grupos de investigación con trayectoria investigadora sólida en el estudio de las infecciones causadas por coronavirus. En este sentido, es digno de mención que una buena parte de la patología severa observada en la COVID-19 se había descrito previamente en el caso de SARS-CoV, incluyendo el daño agudo pulmonar (ALI) y el síndrome de distress respiratorio agudo (ARDS), y que el abordaje de la COVID-19 se ha beneficiado de estos estudios previos. Pero también es

preciso recalcar que, una vez haya pasado la crisis socio-sanitaria, ese apoyo debe hacerse extensivo a grupos de investigación que, desde sus respectivos puntos de vista y experiencia, puedan aportar conocimiento relevante a la hora de enfrentarnos a futuras amenazas para la salud pública.

Finalmente, creo que es también el momento adecuado para insistir en la integración de los grupos del CSIC encuadrados en el campo de la biomedicina en los Institutos de Investigación Sanitaria (IIS) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), una iniciativa que muchos grupos CSIC vienen reclamando desde hace casi diez años, y que se ha visto impedida por trabas desde diferentes sectores de la administración. En mi opinión, la incorporación de los investigadores del CSIC en los IIS habría permitido una respuesta más efectiva de estos

investigadores en la actual crisis sanitaria, así como una mayor coordinación con las tareas asistenciales y los ensayos clínicos promovidos desde el Sistema Nacional de Salud (SNS). Para el futuro, y considerando que uno de los objetivos finales de la PTI Salud Global a largo plazo es “definir un escenario de actuación [...] para afrontar [...] aspectos comunes como disponer de vacunas, antivirales eficaces, métodos de diagnóstico rápido y temprano aplicables a la asistencia sanitaria, protocolos de vigilancia epidemiológica y una previsión de recursos de atención primaria y hospitalarios que en la medida de lo posible

eviten el colapso sanitario, aseguren el control epidemiológico y eviten el impacto en la salud pública.”, considero que la integración de grupos del CSIC en los Institutos de Investigación Sanitaria del ISCIII puede coadyuvar a la consecución de estos objetivos.

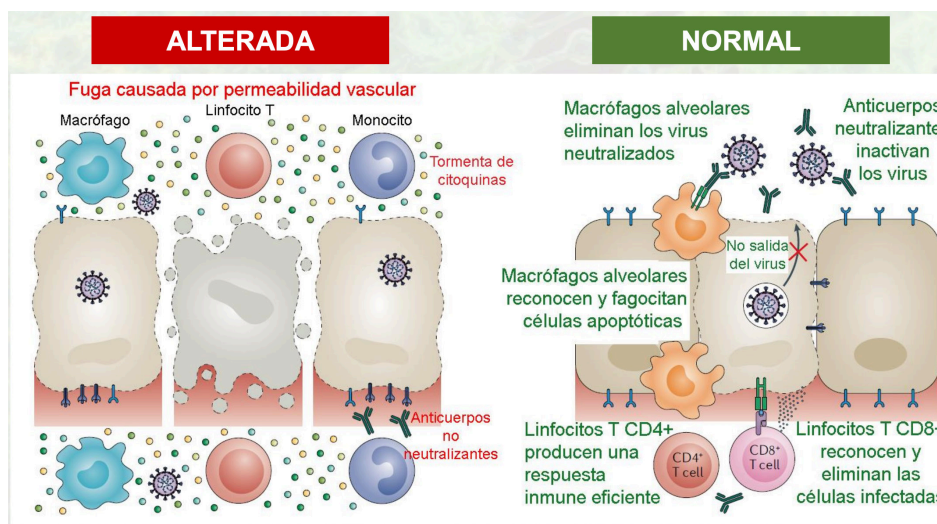


Imagen: Respuesta inmune alterada frente a respuesta inmune normal (SEV)

El control de la inflamación en el contexto del tratamiento de la COVID-19

María Montoya

Investigadora del CIB Margarita Salas.

Coordinadora del subárea de “Control de la inflamación”, dentro del grupo de trabajo de “Tratamiento” de la PTI Salud Global



La Plataforma Temática Interdisciplinar (PTI) Salud Global moviliza a unos 250 grupos de investigación de diferentes centros del CSIC en colaboración con otras instituciones, administración pública y empresas. Se concibe en sus inicios para realizar un abordaje plural de la pandemia causada por

el virus SARS-CoV-2 y, con este objetivo, se estructura en siete grandes áreas (origen, prevención, enfermedad, contención, tratamiento, impacto y divulgación). El objetivo del área de tratamiento y vacunas, coordinada por

José María Benlloch y Pilar Marco, es la identificación de compuestos eficaces y vacunas que sirvan como terapia frente a la COVID-19, enfermedad causada por este virus. El trabajo de este grupo se centra en cinco subáreas: diseño de nuevos antivirales, reposicionamiento de fármacos, generación y evaluación de anticuerpos terapéuticos (como posibles métodos de curación de la enfermedad, así como con fines diagnósticos), vacunas y control de la inflamación (mediante compuestos que eviten la reacción inflamatoria que se desencadena en el organismo, buscando paliar o acabar con los síntomas asociados a la enfermedad).

La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 cursa de forma leve en aproximadamente un 80% de los infectados, sin embargo, un porcentaje de personas progresan hacia un cuadro grave que puede llegar a ser fatal. De los estudios realizados hasta el momento, se deduce que el factor causante de ese agravamiento, que puede llevar al fallecimiento del paciente, es un cuadro de inflamación pulmonar.

En general, la inflamación es una respuesta del sistema